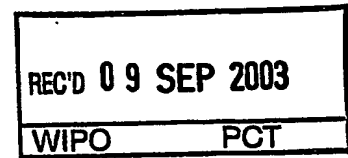


BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND

06. 08. 2003



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 38 559.9

Anmeldetag: 22. August 2002

Anmelder/Inhaber: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Bad Homburg/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bilden-
den Polymeren auf Polymersubstratoberflächen

IPC: C 08 J, A 61 L

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

stet

Best Available Copy

Anmelder: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
"Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bildenden Polymeren auf Polymer-substratoberflächen"
Unser Zeichen: F 1870 - jh / jh

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.

Hydrogelbeschichtungen werden zur Verbesserung der Biokompatibilität von Oberflächen eingesetzt, die in Kontakt mit Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, gebracht werden. Derartige Hydrogelbeschichtungen sollen dabei die Belegung der Oberflächen mit Zellen und Proteinen vermindern, die zur Aktivierung körpereigener Abwehrsysteme gegen Fremdmaterialien führen bzw. die Blutgerinnung fördern. Darüber hinaus werden derartige Hydrogelbeschichtungen zur Erhöhung der Gleitfähigkeit und Verbesserung der Benetzbarkeit für wässrige Lösungen auf das entsprechende Substrat aufgebracht.

Bekannte Beispiele für die dazu verwendeten Hydrogele sind Polyethylenglykol (PEG) sowie Polyvinylpyrrolidon (PVP), die bereits bei der Herstellung entsprechender medizintechnischer Produkte in die Matrix der jeweiligen Basispolymeren eingelagert werden. Wenn die dabei verwendeten Basispolymere in geschmolzener oder gelöster Form mit den Hydrogelverbindungen nicht mischbar sind, können die Substratoberflächen nachträglich damit beschichtet werden.

25

Zur kovalenten Fixierung derartiger Hydrogele an das zu behandelnde Substrat sind verschiedene Verfahren bekannt. So wird beispielsweise kurzwellige elektro-

magnetische Strahlung im γ -Strahlungs- bzw. Röntgenbereich eingesetzt, die eine Fixierung der Hydrogele auch auf chemisch wenig reaktiven Oberflächen ermöglicht. Dabei werden häufig reaktive Zwischenprodukte in der Tiefe der verwendeten Basispolymere erzeugt. Ferner können die Farbe und die mechanische Stabilität des Produktes nachteilig verändert werden.

Bei rein chemischen Immobilisierungsverfahren werden im allgemeinen wenig reaktive Substratmaterialien durch aggressive Reagenzien wie z.B. Chlorsulfonsäure aktiviert, um anschließend Liganden auf der zu beschichtenden Oberfläche zu binden. Dabei ergeben sich insbesondere produktionstechnische Probleme mit aggressiven bzw. toxischen Reagenzien. Gerade im Fall von Polyvinylpyrrolidon erweist es sich jedoch als schwierig, ein entsprechendes Hydrogel auf Polymer-substratoberflächen wie z.B. Polypropylen (PP) oder Polyvinylchlorid (PVC) zu binden.

In US-A-6,159,645 wird ein Verfahren zur Quervernetzung von Polyvinylpyrrolidon bei der Herstellung von Bildröhren in der Elektroindustrie beschrieben, worin das Natriumsalz der 4,4'-Diazidostyrol-2,2'-disulfonsäure als Photoinitiator eingesetzt wird. Dieses Natriumsalz ist jedoch aus toxikologischen Gründen für die Herstellung medizintechnischer Produkte bedenklich.

Vitamin B2 (Riboflavin) ist bereits seit langem als Photoinitiator für die Polymerisation von reaktiven Monomeren wie Acrylamid oder Vinylpyrrolidon bekannt (vgl. US-A-2,850,445). Nach UV-Bestrahlung der in homogener Lösung vorliegenden Monomer/Initiator-Gemische werden die entsprechenden Hydrogele gebildet, die insbesondere bei einer Quervernetzung präzipitieren. Im vorstehenden US-Patent wird dabei die Bildung von Hydrogelen aus den Monomervorstufen vorgesehen. Besonders im Bereich der biochemischen Analytik ist der Polymerisationsstart mit Vitamin B2 als Photoinitiator bekannt. Hier werden Polyacrylamidgele als Matrix für die elektrophoretische Trennung von Proteinen verwendet. Bei besonders empfindlichen Proteinen wird das gebräuchlichere Ammoniumperoxodisulfat (APS)/N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (TEMED)-Initiatorsystem durch Riboflavin ersetzt, da dieses als besonders schonend bekannt ist. So kann beispielsweise auch der Einschluß von lebenden Zellen in einer Hydrogelmatrix mit Ribo-

flavin als Photoinitiator erreicht werden; vgl. US-A-6,224,893. Bei diesem Verfahren werden Gemische aus reaktiven Monomeren und Polymeren verwendet, die nach der Reaktion ein interpenetrierendes Netzwerk bilden, das die Zellen einschließt.

5

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, kostengünstiges und weitgehend schonendes Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogelen auf Polymeroberflächen bereitzustellen. Ein derartiges Verfahren soll keine nachteiligen Veränderungen der Polymeroberflächen hervorrufen und keine
10 toxisch bedenklichen Initiatoren verwenden, welche die Arbeitssicherheit beim Produktionsprozeß beeinträchtigen oder als Verunreinigung in der erzeugten Hydrogelschicht verbleiben.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.
15

Insbesondere wird ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymersubstratoberfläche bereitgestellt, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine Initiatorverbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, unter Bildung einer Hydrogelschicht
20 mindestens bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das gebildete Hydrogel auf der Polymersubstratoberfläche immobilisiert wird.
25

Die zur Aktivierung eingesetzte elektromagnetische Strahlung unterliegt keiner Beschränkung. Grundsätzlich können Wellenlängen verwendet werden, die zur Anregung des Systems aus Initiator/Hydrogel-bildendes Polymer/Oberflächenpolymer geeignet sind. In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung der Hydrogelschicht nach Aufbringen und gegebenenfalls Trocknen der Hydrogel-bildenden Zusammensetzung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt. Al-
30

ternativ kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Strahlung vergleichbarer Energie, die durch Zwei-Photonenanregung erzeugt werden kann, beispielsweise Laserstrahlung, eingesetzt werden.

- 5 Vorzugsweise ist das Hydrogel-bildende Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis, mehr bevorzugt auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyalkylenglykol-Basis, am meisten bevorzugt auf Polyvinylpyrrolidon-Basis.
- 10 Das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Basis schließt Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere und Derivate des Polyvinylpyrrolidons bzw. deren Copolymere ein. Der K-Wert des Polymers auf Polyvinylpyrrolidon-Basis unterliegt keiner spezifischen Beschränkung. Vorzugsweise weist das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis einen K-Wert im Bereich von 15 bis 120,
- 15 besonders bevorzugt einen K-Wert bei 120, auf. Der K-Wert ist ein Maß für das Molekulargewicht (H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 bis 74). Der K-Wert der Polymeren kann über Startermenge, Temperatur und pH-Wert im Rahmen der Polymerisationsbedingungen des in der vorliegenden Erfindung einzusetzenden PVP-Polymers eingestellt werden. Erfindungs-
- 20 gemäß ist es auch möglich, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere einzusetzen. Es ist dabei bevorzugt, daß wenigstens 50 %, mehr bevorzugt 75 %, der Monomereinheiten in derartigen Copolymeren Vinylpyrrolidon-Monomer sind. Als Comonomere können beispielhaft Vinylacetat und Vinylether angeführt werden. Als Derivate des Polyvinylpyrrolidons können beispielsweise solche Derivate
- 25 eingesetzt werden, die befähigt sind, physiologische Reaktionen zu verändern oder zu modulieren. Dies schließt insbesondere Verbindungen ein, welche die Blutgerinnung oder Funktionen des Immunsystems beeinflussen können. Als solche Polyvinylpyrrolidonderivate können beispielsweise Oligosaccharid-substituierte PVP-Polymere und Peptid-substituierte PVP-Polymere angeführt
- 30 werden. Ein Beispiel hierfür sind PVP-Heparin-Komplexe, wie beispielsweise in US-A-4,239,664 beschrieben, auf die hier explizit Bezug genommen wird. Des weiteren kommen als solche Polyvinylpyrrolidonderivate Alkyl-substituierte Polymere, beispielsweise (C₁-C₆)-Alkyl-substituierte Derivate des Polyvinylpyrrolidons, in Frage. Die Alkylsubstitution kann dabei sowohl am Alkylenpolymer-

grundgerüst als auch am Pyrrolidonring vorgesehen sein.

Das Polymer auf Polyalkylenglykol-Basis kann beispielsweise aus Polyethylenglykol (PEG) oder Polypropylenglykol ausgewählt sein.

5

Als Polymersubstrat können jegliche, insbesondere in der Medizintechnik üblicherweise verwendeten Polymere bzw. Copolymere verwendet werden, um erfindungsgemäß mit einer Hydrogelschicht versehen zu werden. Vorzugsweise können als Polymersubstrat, auf welches erfindungsgemäß eine Hydrogelschicht aufgebracht wird, Polymermaterialien, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat oder Polyurethan oder Gemischen bzw. Copolymeren davon, eingesetzt werden. Des weiteren können beispielsweise hierfür auch SEBS-Polymersubstrate verwendet werden. Das zu beschichtende Polymer-
substrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein
oder mindestens einen Teil davon bilden.

15

Die in der Hydrogel-bildenden Zusammensetzung eingesetzten Konzentrationen an Hydrogel-bildendem Polymer und Initiatorverbindung unterliegen ebenfalls keiner spezifischen Beschränkung. Die Konzentrationen sollten jedoch hoch genug sein, um die beschriebenen Oberflächeneigenschaften zu gewährleisten und eine nicht auswaschbare Hydrogelschicht zu bilden. Die Viskosität der Hydrogel-bildenden Zusammensetzung sollte für das anzuwendende Beschichtungsverfahren entsprechend geeignet sein. Die genau einzusetzende Konzentration kann dabei von einem Fachmann entsprechend gewählt werden. Beispielsweise wird bei Verwendung einer 1 Gew.-% bis 10 Gew.-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (K-Wert von 120) in Ethanol oder Dimethylacetamid die Initiatorverbindung üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Hydrogel-bildende Zusammensetzung, verwendet. Die genaue Konzentration hängt dabei beispielsweise von der Löslichkeit des Initiators und des Hydrogel-bildenden
Polymers im jeweils verwendeten Lösungsmittel ab.

20

25

30

Üblicherweise umfaßt die Hydrogel-bildende Zusammensetzung neben dem mindestens einen Hydrogel-bildenden Polymer und der mindestens einen Initiatorverbindung ein oder mehrere Lösungsmittel. Die Wahl des Lösungsmittels un-

terliegt dabei keiner Beschränkung. Beispielhaft können hier Methanol, Ethanol, Dimethylacetamid, Acetonitril, etc., bzw. deren Gemische angeführt werden. Initiatorverbindung und Hydrogel-bildendes Polymer sollten dabei im gleichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsystem löslich sein, um eine homogene Verteilung von Hydrogel-bildendem Polymer und Initiator in der getrockneten Reaktandenschicht zu gewährleisten.

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung des entsprechenden Hydrogels mindestens eine Initiatorverbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, verwendet. Als Flavin-Derivate können insbesondere die in N¹⁰-Position substituierten (C₁-C₆)Alkyl- und (C₁-C₆)Alkoxy-Derivate sowie Riboflavin angeführt werden. Als Flavon-Derivate können beispielsweise Rutin (Quercetin-3-rutinosid) und Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavon) angeführt werden. Als Flavonoid-Derivate können beispielsweise Verbindungen aus der Gruppe der Flavonole, Flavanole, Flavanone, Anthocyane und Isoflavonoide angeführt werden, soweit sie physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung Riboflavin, Rutin (Quercetin-3-rutinosid) und Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavone) eingesetzt. Ein besonderer Vorteil bei der Verwendung von Initiatoren wie beispielsweise Riboflavin, Morin und Rutin ist dabei deren physiologische Unbedenklichkeit.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise festgestellt, daß Initiatorverbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, nicht nur als Photoinitiator zur Polymerisation von ungesättigten Monomeren in homogener Lösung geeignet sind, sondern auch als Photoinitiator zur Immobilisierung von polymeren Hydrogelen auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis auf Polymeroberflächen geeignet sind. Dazu wird eine Hydrogel-bildende Zusammensetzung von mindestens einem Hydrogel-bildenden Polymer und mindestens einer Initiatorverbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, auf einer Polymeroberfläche mit elektromagnetischer Strahlung vorzugsweise im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums behandelt. Derart

erzeugte, erfindungsgemäße Hydrogelbeschichtungen sind danach auf der Polymersubstratoberfläche immobilisiert, d.h. weder durch kochendes Wasser noch durch einen Autoklavierprozeß von der Polymeroberfläche zu entfernen. Ohne daran gebunden zu sein, deuten diese Eigenschaften möglicherweise auf eine kovalente Verknüpfung der Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche hin, so daß eine Freisetzung solcher Polymere gerade bei Blutkontakt minimiert wird. Die derart behandelte Polymersubstratoberfläche wird durch das erfindungsgemäße Aufbringen eines derartigen Hydrogels hydrophil, was beispielsweise an einer verringerten Oberflächenspannung bzw. Benetzbarkeit durch Wasser erkennbar ist.

Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß die derart behandelte Polymersubstratoberfläche bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine Fluoreszenz zeigt, die besonders günstig zur Qualitätskontrolle der Hydrogelbeschichtung verwendet werden kann. Ohne den zugrunde liegenden Mechanismus theoretisch beschreiben zu wollen, kann das Vorliegen der Fluoreszenz darauf hinweisen, daß die erfindungsgemäß eingesetzten Initiatorverbindungen, wie z.B. Riboflavin, deren Fluoreszenzeigenschaften bekannt sind, in die Hydrogelschicht eingebaut werden.

Das gleichzeitige Vorliegen des Hydrogel-bildenden Polymers in der Hydrogelschicht kann beispielsweise bei der Verwendung von Polymeren auf PVP-Basis auch durch die Komplexbildungsfähigkeit des PVP mit verschiedenen Farbstoffen nachgewiesen werden. So bildet bekanntlich eine Iod/Iod-Kalium Lösung, die auch als Lugol'sches Reagenz bekannt ist, einen bräunlich gefärbten Komplex mit PVP. Das bekannte Dragendorff-Reagenz bildet einen Komplex von orangebrauner Farbe mit PVP. Beide Farbreaktionen sind auf beispielsweise PVP/Riboflavin beschichteten Oberflächen positiv. Wird eine Beschichtungszusammensetzung bzw. Hydrogel-bildende Zusammensetzung ohne eine Initiatorverbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, verwendet, so wird keine haftende Hydrogelschicht nach der UV-Bestrahlung erhalten. Wird die erfindungsgemäß eingesetzte Initiatorverbindung durch ein APS/TEMED Initiatorsystem ersetzt, so wird ebenfalls keine haftende Hydrogelschicht auf beispielsweise PVP-Basis erhalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht weiter mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, enthält. Ein solches Polymersubstrat ist durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich. Als Polymersubstrat können die vorstehenden Polymermaterialien eingesetzt werden. Das zu beschichtende Polymersubstrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein oder mindestens einen Teil davon bilden.

Die vorliegende Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele

Beispiel 1

Riboflavin (Sigma, R-7649, EC NO 201-5071) wurde in absolutem Ethanol bis zur Sättigung bei Raumtemperatur gelöst und die nicht gelösten Anteile wurden abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Massenanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion F300 (Dymax), Lampe: Mercury bulb 10" H,) für 1 bis 120 Sekunden bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die Hydrogelschicht konnte dann durch ihre Fluoreszenz oder die Anfärbbarkeit mit Iod/Iod-Kalium bzw. mit dem Dragendorff-Reagenz nachgewiesen werden.

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

Beispiel 2

Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter Verwendung von DMAC als Lösungsmittel wurde durch eine Stempelmaschine der Firma Tampoprint auf den Polyurethanverguß eines Hämodialysators aufgebracht und in der Wärme getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

Beispiel 3

Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel wurde mittels eines Spincoating-Verfahrens gleichmäßig auf den Innenraum der Dialysatkappe (Bereich mit Blutkontakt) eines Hämodialysators verteilt, getrocknet und mit UV-VIS-Licht entsprechend bestrahlt. Das Material der Dialysatkappe war Polypropylen oder Polycarbonat, das gegebenenfalls vor dem Auftrag der Hydrogel-bildenden Lösung durch eine Coronabehandlung aktiviert worden war. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit Wasser von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

Beispiel 4

Es wurde ein Schlauch aus Polyvinylchlorid bzw. Polypropylen mit der in Beispiel 1 hergestellten Hydrogel-bildenden Beschichtungslösung in Ethanol gefüllt und nach ihrer Entfernung in dünner Schicht getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit Wasser für 1 h von der Schlauchinnenoberfläche nicht zu entfernen war.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dabei nicht auf Schläuche einer bestimmten Geometrie bzw. einer bestimmten Materialzusammensetzung beschränkt. Grund-

sätzlich kommt jedes Material in Frage, auf dem sich in der beschriebenen Weise eine Hydrogelschicht mit den beschriebenen Eigenschaften immobilisieren lässt. Voraussetzung ist die Zugänglichkeit der PVP-Polymer/Initiator-Reaktandenschicht für die eingesetzte Wellenlänge und die Erzielbarkeit einer

5 hinreichend hohen Intensität der elektromagnetischen Strahlung. Neben der Hydrogelschicht im Inneren eines Schlauches kann selbstverständlich auch eine Hydrogelschicht auf der Außenseite eines Schlauches erzeugt werden.

Beispiel 5

10 Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavon) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem

15 Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät Fusion F300(Dymax), Lampe Mercury bulb 10" H) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem

20 Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-

25 Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

Beispiel 6

30 Rutin (Quercetin-3-rutinosid) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät Fusion F300(Dymax), Lampe Mercury bulb 10" H) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-

Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

5

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

10

Anmelder: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

"Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bildenden Polymeren auf Polymer-substratoberflächen"

Unser Zeichen: F 1870 - jh / jh

Ansprüche

1. Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymer-substratoberfläche, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine Initiatorverbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, unter Bildung einer Hydrogelschicht mindestens bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das gebildete Hydrogel auf der Polymer-substratoberfläche immobilisiert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zur Immobilisierung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Hydrogel-bildende Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere, Derivate des Polyvinylpyrrolidons sowie deren Copolymere einschließt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Polymer-substrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polymersubstrat ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Initiatorverbindung Riboflavin, Morin oder Rutin oder ein Gemisch davon ist.
8. Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht
10 weiter mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen und Flavonoiden sowie deren Derivate, enthält.
9. Polymersubstrat nach Anspruch 8, wobei das Polymersubstrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid,
15 Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.
10. Polymersubstrat nach Anspruch 8 oder 9, wobei das Polymersubstrat ein
20 Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.

Anmelder: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
"Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bildenden Polymeren auf Polymer-substratoberflächen"
Unser Zeichen: F 1870 - jh / jh

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.